

FARMAKOTERAPIA CHOROÓB UKŁADU KRAŻENIA

Redaktor działu: prof. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak

Rosuwastatyna — co o niej wiadomo w 2009 roku po badaniu JUPITER?

Marcin Barylski¹, Krzysztof J. Filipiak^{2,3}¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi²Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny³Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dwa najważniejsze doroczne kongresy amerykańskich towarzystw kardiologicznych (*American Heart Association* [AHA] w listopadzie 2008 r. oraz *American College of Cardiology* [ACC] w marcu 2009 r.) przyniosły ogłoszenie wyników zakończonego w 2008 roku badania JUPITER, w którym oceniano wpływ najsilniejszej obecnie statyny — rosuwastatyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe u zdrowych osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL, ale z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego. Wyniki te okazały się przełomowe w dotychczasowej praktyce stosowania statyn. Wykazano, że terapia rosuwastatyną wiązała się z istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka zawału serca, udaru mózgu, rewaskularyzacji tętniczej lub niestabilnej choroby wieńcowej. Co więcej, stosowanie rosuwastatyny wiązało się także ze znamienym zmniejszeniem liczby wszystkich incydentów zakrzepowo-zatorowych. Badanie JUPITER, niewątpliwie, otwiera nową epokę zarówno w terapii statynami, jak i w zakresie ogólnych poglądów na temat stosowania leczenia hipolipemizującego w prewencji pierwotnej. Wydaje się, że w szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się uwzględniać wartości stężeń białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*), a wskazania do profilaktycznego leczenia statyną prawdopodobnie należałoby rozszerzyć na populację z podwyższonym stężeniem hsCRP, którego obniżenie będzie jednym z celów terapeutycznych.

Choroby Serca i Naczyń 2009, 6 (2), 64–72

Słowa kluczowe: rosuwastatyna, białko C-reaktywne, ryzyko sercowo-naczyniowe, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

WPROWADZENIE

Statyny to leki stosowane powszechnie we wtórnej prewencji choroby wieńcowej oraz w prewencji pierwotnej u osób obciążonych średnim lub wysokim ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej bądź u osób z wysokimi stężeniami cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*). Problemem jest jednak fakt, że powszechnie stosowane

skale lub algorytmy uwzględniają jedynie klasyczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej. Zwiększone stężenie cholesterolu frakcji LDL nie stanowi najistotniejszego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego, o czym świadczy fakt, że połowa przypadków zawału serca i udaru mózgu dotyczy osób z niskim stężeniem cholesterolu frakcji LDL [1].

Wyniki licznych badań wskazują na istotną rolę stanu zapalnego w patogenezie schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że podwyższone stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) to nie tylko wskaźnik zapalenia, ale także niezależny czynnik ryzyka choroby wieńcowej. W ostatnim czasie coraz częściej su-

Adres do korespondencji:

dr med. Marcin Barylski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Pl. Hallera 1, 90-647 Łódź
e-mail: mbarylski3@wp.pl

geruje się, że białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) bierze czynny udział w patogenezie miażdżycy [2].

Zatem zasadnicze pytanie obecnie brzmi: czy wskaźnik zapalenia, jakim jest hsCRP, może być użyteczny w identyfikacji pacjentów, którzy odniosą korzyść z leczenia statynami mimo prawidłowego stężenia cholesterolu frakcji LDL?

Odpowiedź na to pytanie próbowano uzyskać w badaniu *Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)* [3], którego wyniki ogłoszono podczas dorocznego kongresu *American Heart Association (AHA)* w listopadzie 2008 roku.

Zastosowanie statyny (w tym przypadku rosuvastatyny) w populacji osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL, ale z podwyższonym stężeniem hsCRP, miało za zadanie obniżyć stężenie białka CRP, a dzięki temu — jak zakładano — także ryzyko sercowo-naczyniowe.

BUDOWA CHEMICZNA I WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE ROSUWASTATYNY

Rosuwastatyna (ryc. 1) jest białym, bezpostaciowym proszkiem, słabo rozpuszczalnym w wodzie i metanolu oraz nieznacznie rozpuszczalnym w etanolu [4]. W badaniach klinicznych u ludzi maksymalne stężenia rosuvastatyny w osoczu osiągnęto 3–5 godzin po podaniu dawki doustnej. Szczyt stężenia (C_{max}) oraz pole pod krzywą

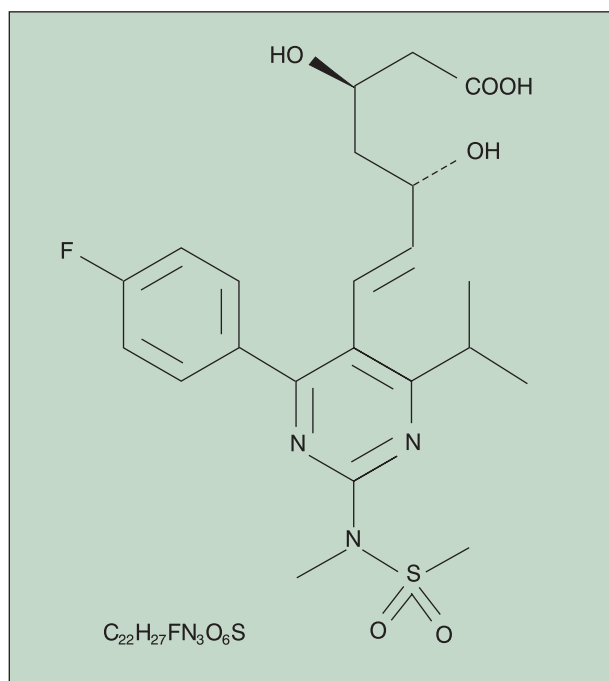
(AUC, *area under curve*) wzrastały w zbliżonej proporcji do dawki rosuvastatyny. Całkowita biodostępność tego leku wynosi około 20%. Podawanie rosuvastatyny wraz z posiłkiem obniżyło poziom absorpcji leku o 20% szacowanej według C_{max} , ale nie wpływało na zakres absorpcji szacowanej według AUC. Godziny wieczorne czy poranne podania leku nie wpływają na osoczowe stężenia rosuvastatyny. Znaczące obniżenia cholesterolu frakcji LDL obserwuje się bez względu na to, czy lek jest podawany z posiłkiem czy bez. Także godziny podawania leku nie wpływają na jego siłę działania [4].

Średnia objętość dystrybucji leku w stanie stacjonarnym wynosi około 134 litry. Rosuwastatyna w 88% wiąże się z białkami osocza — głównie z albuminami. Wiązanie to jest odwracalne oraz niezależne od stężenia osoczkowego.

Rosuwastatyna nie podlega intensywnemu metabolizowaniu i jedynie około 10% przyjętej dawki występuje w postaci metabolitu. Główny metabolit rosuvastatyny to N-desmetylowa rosuwastatyna, która jest pierwotnie tworzona przy współudziale cytochromu P450 2C9, zaś w badaniach *in vitro* wykazano, że ta postać rosuvastatyny wykazuje 1/6 aktywności postaci wyjściowej leku. Szacuje się, że rosuwastatyna odznacza się ponad 90-procentową osoczkową aktywnością inhibitorową reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*). Po podaniu doustnym rosuwastatyna oraz jej metabolity są w 90% wydalone z kałem. Czas połowicznej eliminacji leku wynosi około 19 godzin. Nie odnotowano różnic w zakresie osoczowych stężeń rosuvastatyny między mężczyznami i kobietami oraz między populacjami osób w podeszłym wieku (> 65. rż.) i osób w młodszych. Wartości C_{max} oraz AUC u dzieci przyjmujących rosuvastatynę były podobne do obserwowanych u osób dorosłych. Niewydolność nerek średniego stopnia (klirens kreatyniny [CL_{Cr}] 30–59 ml/min/1,73m²) nie wpływa na stężenia leku w osoczu. Natomiast stężenia te zwiększają się do wartości istotnych klinicznie (ok. 3-krotnie) u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min/1,73m²) [4].

JUPITER — CEL BADANIA I RODZAJ PROTOKOŁU

Celem badania była ocena wpływu podawania rosuvastatyny w dawce 20 mg na dobę, w porównaniu z placebo, na ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego u zdrowych mężczyzn i kobiet z prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL, ale z podwyższonym stężeniem hsCRP. Pojawienie się incydentów za-



Rycina 1. Budowa chemiczna rosuvastatyny

krzepowo-zatorowych i wpływ rosuvastatyny na ich częstotliwość sklasyfikowano jako drugorzędowy punkt końcowy.

Badanie miało charakter randomizowany i wieloośrodkowy (1315 ośrodków w 26 krajach). Przeprowadzono je metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo. Okres obserwacji chorych włączonych do badania wynosił średnio 1,9 roku (maksymalnie 5 lat). Warto podkreślić, że w maju 2008 roku, ze względu na ewidentną przewagę grupy leczonej rosuvastatyną, na podstawie rekomendacji niezależnej komisji monitorującej wyniki badań oraz komitetu kierującego badaniem JUPITER, podjęto decyzję o przedwczesnym zakończeniu badania.

Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

W latach 2003–2006 wstępnie do badania zrekrutowano 89 890 osób bez chorób układu sercowo-naczyniowego. Ostatecznie randomizacją objęto 17 802 osoby — mężczyzn w wieku 50 i więcej lat oraz kobiety w wieku 60 i więcej lat, bez choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło mniej niż 130 mg/dl, a stężenie hsCRP — co najmniej 2 mg/l.

Kryteria wyłączenia były następujące: stężenie triglicerydów większe lub równe 500 mg/dl, przyjmowanie leków hipolipemizujących, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, aktywność aminotransferazy alaninowej po-

nad 2-krotnie przewyższająca górną granicę normy, aktywność kinazy kreatynowej ponad 3-krotnie przewyższająca górną granicę normy, stężenie kreatyniny ponad 2 mg/dl. Ponadto, do badania nie zakwalifikowano osób z cukrzycą, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (> 190/100 mm Hg), z wywiadem w kierunku nowotworu w okresie 5 lat poprzedzających badanie JUPITER, niedoczynnością tarczycy (stężenie hormonu tyreotropowego 1,5 raza powyżej górnej granicy normy), nadużywających alkoholu lub narkotyków, wykazujących przewlekły stan zapalny oraz poddanych terapii lekami immunosupresyjnymi lub glikokortykosteroidami. Charakterystykę populacji pacjentów włączonych do badania JUPITER przedstawiono w tabeli 1.

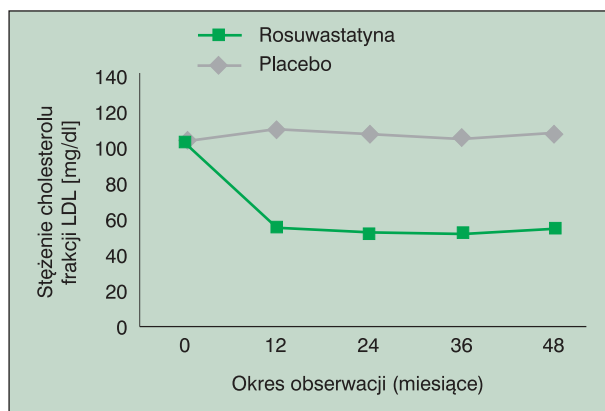
Zakwalifikowane do badania osoby przydzielono metodą losową do leczenia rosuvastatyną w dawce 20 mg na dobę lub do grupy przyjmującej placebo. Badania kontrolne zaplanowano po 13 tygodniach, 6 miesiącach i następnie co 6 miesięcy do wizyty zamykającej badanie po 60 miesiącach.

Za pierwotny złożony punkt końcowy przyjęto: zawał serca, udar mózgu, hospitalizację z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

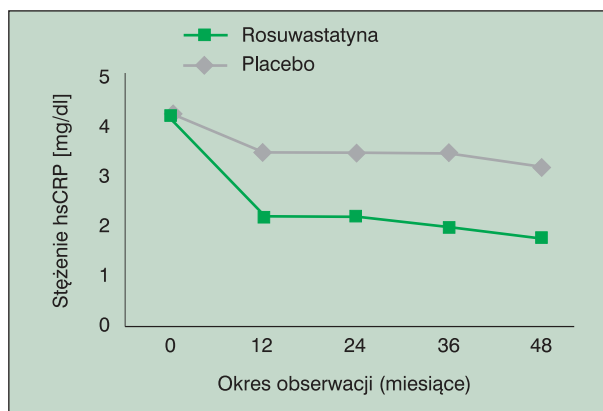
Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania JUPITER [3]

Parametr	Rosuvastatyna (8901 osób)	Placebo (8901 osób)
Mediana wieku (lata)	66	66
Odsetek kobiet (%)	38,5	37,9
Rasa kaukaska (%)	71,4	71,1
Afroamerykanie (%)	12,4	12,6
Osoby pochodzenia latynoamerykańskiego (%)	12,6	12,8
Mediana ciśnienia skurczowego [mm Hg]	134	134
Mediana ciśnienia rozkurczowego [mm Hg]	80	80
Osoby palące tytoń (%)	15,7	16
Obciążający wywiad rodzinny chorób układu sercowo-naczyniowego (%)	11,2	11,8
Zespół metaboliczny (%)	41	41,8
Osoby stosujące długotrwale kwas acetylosalicylowy (%)	16,6	16,6
Mediana stężenia CRP [mg/l]	4,2	4,3
Mediana stężenia cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	108	108
Mediana stężenia cholesterolu całkowitego [mg/dl]	186	185
Mediana stężenia triglicerydów [mg/dl]	118	118
Mediana stężenia cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	49	49
Glikemia na czczo [mg/dl]	94	94
Stężenie hemoglobiny glikowanej (%)	5,7	5,7

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości



Rycina 2. Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) o 50% po 12-miesięcznej terapii rosuwastatyną [3]



Rycina 3. Obniżenie stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) o 37% po 12-miesięcznej terapii rosuwastatyną [3]

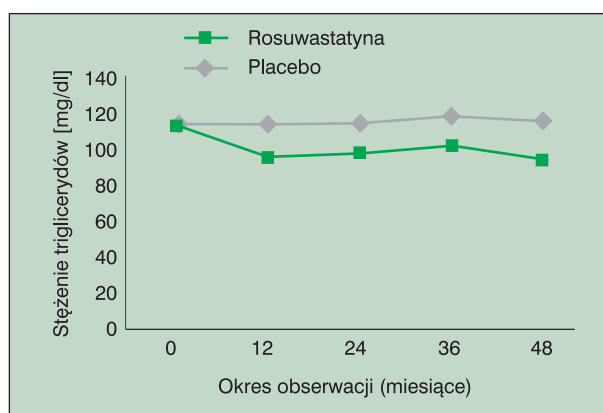
Za drugorzędowy punkt końcowy uznano: pierwszorazowy incydent zakrzepicy żył głębokich (potwierdzony w wenografii lub USG naczyń żylnych), pierwszorazowy incydent zatorowości płucnej (potwierdzony w angio-CT, angiografii lub scyntygrafii perfuzyjnej płuc).

Trzeciorzędowy punkt końcowy stanowiły: niesprowokowany incydent zakrzepowo-zatorowy (bez urazu, hospitalizacji bądź zabiegu operacyjnego w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub choroby rozrostowej w ciągu 3 miesięcy przed albo po incydencie zakrzepowo-zatorowym), spowodowany incydent zakrzepowo-zatorowy (uraz, hospitalizacja bądź zabieg operacyjny w ciągu ostatnich 3 miesięcy albo choroba rozrostowa w ciągu 3 miesięcy przed lub po incydencie zakrzepowo-zatorowym), zatorowość płucna oraz zakrzepica żył głębokich.

Wyniki badania

W grupie leczonej rosuwastatyną po 12 miesiącach średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL było o 50% niższe od wyjściowego i wynosiło 55 mg/dl (ryc. 2), stężenie hsCRP uległo obniżeniu o 37% w porównaniu z wartościami wyjściowymi i wynosiło średnio 2,2 mg/l (dla wszystkich $p < 0,001$) (ryc. 3), zaś stężenie triglicerydów zmniejszyło się o 17% (ryc. 4).

Niskie stężenia cholesterolu frakcji LDL, hsCRP oraz triglicerydów w grupie leczonej rosuwastatyną utrzymywały się do końca badania (po 48 miesiącach stężenia: cholesterolu frakcji LDL — 55 mg/dl, hsCRP — 1,8 mg/l, triglicerydów — 99 mg/dl). Jednocześnie w grupie przyjmującej placebo przez cały okres obserwacji utrzymywało się podwyższone stężenie hsCRP (wyjściowo 4,3 mg/l, po 48 miesiącach — 3,3 mg/l). Leczenie rosuwastatyną nie



Rycina 4. Obniżenie stężenia triglicerydów o 17% po 12-miesięcznej terapii rosuwastatyną [3]

wpływało trwale na stężenie cholesterolu frakcji HDL. Efekty terapii hipolipemizującej i przeciwzapalnej tym lekiem po okresie 48 miesięcy przedstawiono w tabeli 2.

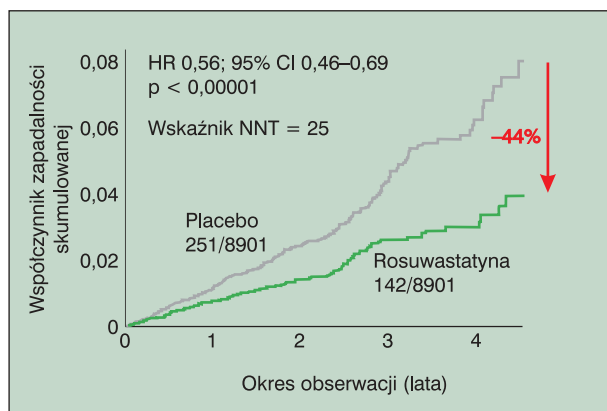
Pierwotny punkt końcowy w grupie leczonej rosuwastatyną wystąpił w 142 przypadkach, a w grupie przyjmującej placebo — w 251 przypadkach (wskaźnik ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 0,56; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,46–0,69; $p < 0,00001$), co wiązało się z 44-procentową redukcją w grupie otrzymującej statynę (ryc. 5).

Leczenie rosuwastatyną wiązało się z istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka: zawału serca zakończonego lub niezakończzonego zgonem (HR: 0,46; 95% CI: 0,30–0,70; $p < 0,0002$), udaru mózgu zakończonego lub niezakończzonego zgonem (HR: 0,52; 95% CI: 0,33–0,80; $p < 0,003$), re-waskularyzacji tętniczej lub niestabilnej choroby wieńcowej (HR: 0,53; 95% CI: 0,40–0,70; $p < 0,00001$) oraz złożonego punktu końcowego, obejmującego zawał serca nie-

Tabela 2. Wyniki leczenia hipolipemizującego i przeciwzapalnego rosuwastatyną po 48-miesięcznej terapii [3]

Parametr	Wartości wyjściowe		Wartości po 48 miesiącach	
	Rosuwastatyna	Placebo	Rosuwastatyna	Placebo
Stężenie CRP [mg/l]	4,2	4,3	1,8	3,3
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	108	108	55	109
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	49	49	50	50
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	118	118	99	118

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości



Rycina 5. Redukcja złożonego punktu końcowego o 44% w grupie leczonej rosuwastatyną po 48 miesiącach terapii [3]; HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NNT (*number needed to treat*) — liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu

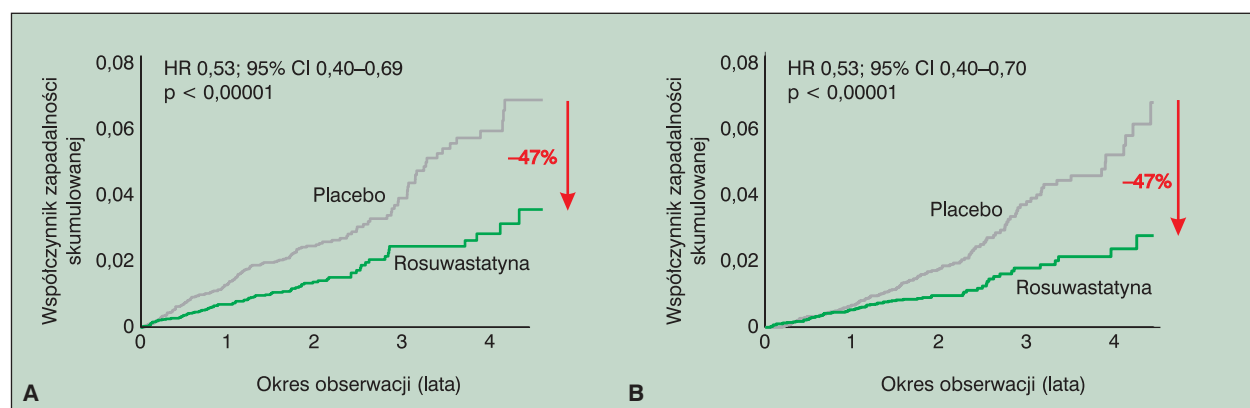
zakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR: 0,53; 95% CI: 0,40–0,69; $p < 0,00001$) (ryc. 6.A, B).

Dane dotyczące efektów działania rosuwastatyny, w zakresie wpływu na pierwszorzędowe punkty końcowe badania, zebrano w tabeli 3.

Grupa leczona rosuwastatyną oraz grupa przyjmująca placebo nie różniły się istotnie pod względem częstości poważnych zdarzeń niepożądanych (1352 v. 1377). Miopatia wystąpiła u 19 chorych w grupie leczonej rosuwastatyną i u 9 w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,82$). Nie stwierdzano istotnych różnic między grupami pod względem: częstości upośledzenia siły mięśniowej, występowania zaburzeń hematologicznych, żołądkowo-jelitowych, zaburzeń czynności wątroby, nerek, podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej 3-krotnie ponad górną granicę normy, liczby nowo rozpoznanych nowotworów oraz liczby krwawień śródczaszkowych.

ROSUWASTATYNA A ŻYLNĄ CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWĄ

Podczas kongresu *American College of Cardiology* (ACC) w marcu 2009 roku przedstawiono kolejne wyniki pocho-



Rycina 6. Redukcja złożonego punktu końcowego obejmującego: zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (A), potrzebę rewaskularyzacji wieńcowej oraz niestabilną chorobę wieńcową (B) o 47% w grupie leczonej rosuwastatyną po 48 miesiącach terapii [3]; HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

Tabela 3. Efekty działania rosuwastatyny w zakresie wpływu na pierwszorzędowe punkty końcowe badania [3]

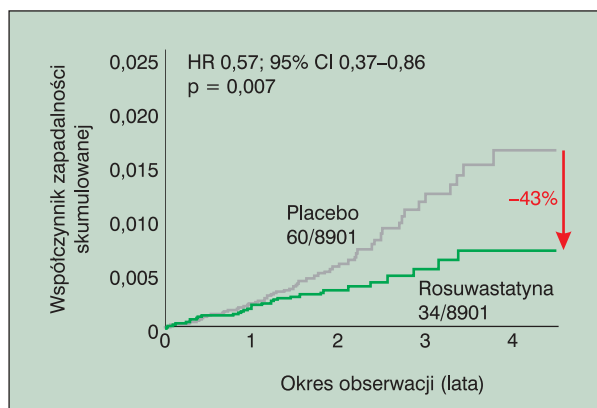
Obserwowany punkt końcowy badania	Liczba punktów końcowych (rosuwastatyna)	Liczba punktów końcowych (placebo)	Ryzyko względne	95-proc. przedział ufności	Poziom istotności statystycznej (p)
Pierwszorzędowy punkt złożony (zawały serca, udary mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, potrzeba rewaskularyzacji wieńcowej, niestabilna choroba wieńcowa)	142	251	0,56	0,46–0,69	< 0,00001
Zawały serca niezakończone zgonem	22	62	0,35	0,22–0,58	< 0,00001
Wszystkie zawały serca	31	68	0,46	0,30–0,70	< 0,0002
Udary mózgu niezakończone zgonem	30	58	0,52	0,33–0,80	< 0,003
Wszystkie udary mózgu	33	64	0,52	0,34–0,79	< 0,002
Potrzeba rewaskularyzacji wieńcowej i niestabilna choroba wieńcowa	76	143	0,53	0,40–0,70	< 0,00001
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych/zawał serca/udar mózgu	83	157	0,53	0,40–0,69	< 0,00001
Śmiertelność całkowita	198	247	0,80	0,67–0,97	0,02

dzące z badania JUPITER, dotyczące tym razem drugo- i trzeciorzędowych punktów końcowych, odnoszących się do incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Jak wiadomo, zakrzepica tętnicza i żylna są częstymi, poważnymi i ściśle uzależnionymi od wieku jednostkami chorobowymi, które niejednokrotnie koegzystują i mają częściowo wspólne czynniki ryzyka. Kontrowersje natomiast budzi patofizjologia i jej wspólne elementy dla powyższych jednostek chorobowych oraz pytanie, czy leczenie o udowodnionej skuteczności, tj.: terapia przeciwpłytkowa, przeciwzakrzepowa i fibrynolityczna oraz stosowanie statyn w chorobie naczyń tętniczych, przynosi korzyści w pierwotnej lub wtórnej prewencji, również w chorobie zakrzepowej naczyń żylnych, ponieważ korzyści ze stosowania statyn mogą się wiązać z wpływem nie tylko na stężenie lipidów, lecz także na procesy zapalne i zakrzepowe.

Wyniki badania

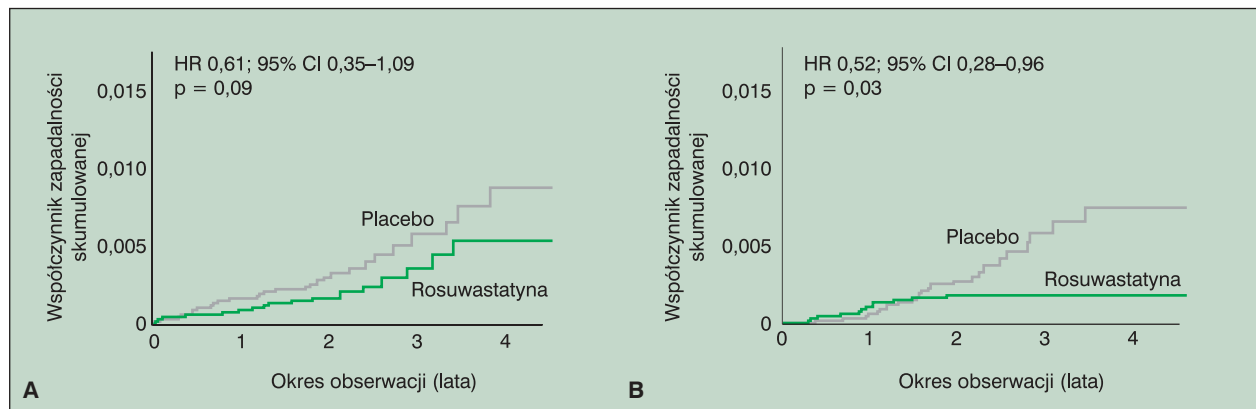
Objawowa choroba zakrzepowo-zatorowa pojawiła się w 94 przypadkach — w 34 w grupie osób stosujących rosuwastatynę i w 60 w grupie stosującej placebo. Wskaźnik wszystkich incydentów zakrzepowo-zatorowych wykazywał istotną znamienność statystyczną i wynosił 0,18 oraz 0,32 na 100 osób na rok, odpowiednio dla rosuwastatyny i placebo (HR: 0,57; 95% CI: 0,37–0,86; $p = 0,007$), co wiązało się z 43-procentowym zmniejszeniem liczby wszystkich incydentów zakrzepowo-zatorowych w grupie przyjmującej rosuwastatynę (ryc. 7) [5].



Rycina 7. Zmniejszenie liczby wszystkich incydentów zakrzepowo-zatorowych o 43% w grupie leczonej rosuwastatyną [5]; HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

Z powyższej grupy 44 incydenty to przypadki spowodowane; w 50 pozostałych nie znaleziono uchwytnej przyczyny. Wskaźnik idiopatycznych incydentów zakrzepowo-zatorowych dla grupy leczonej rosuwastatyną oraz przyjmującej placebo wynosił odpowiednio 0,10 i 0,17 (HR: 0,61; 95% CI: 0,35–1,09; $p = 0,09$), a dla spowodowanego incydentu zakrzepowo-zatorowego — 0,08 i 0,16 (HR: 0,52; 95% CI: 0,28–0,96; $p = 0,03$) (ryc. 8) [5].

Wskaźnik zatorowości płucnej w grupie leczonej rosuwastatyną wynosił 0,09 oraz 0,12 w grupie przyjmującej placebo (HR: 0,77; 95% CI: 0,41–1,45; $p = 0,42$), natomiast wskaźnik zakrzepicy żył głębokich kończyn dol-



Rycina 8. Wskaźniki idiopatycznych (niesprowokowanych) (A) oraz sprowokowanych (B) incydentów zakrzepowo-zatorowych w grupach leczonej rosuvastatyną oraz przyjmującej placebo [5]; HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

nych osobno wynosił odpowiednio 0,09 i 0,20 (HR: 0,45; 95% CI: 0,25–0,79; p = 0,004). Zgodne rezultaty obserwowano we wszystkich podgrupach. Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pod względem liczby epizodów krwawienia między badanymi grupami (258 w grupie leczonej rosuvastatyną v. 275 w grupie przyjmującej placebo; p = 0,45) [5].

Żaden z czynników dodatkowych w charakterystyce pacjentów nie modyfikował wpływu rosuvastatyny na ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. W grupie otrzymującej placebo największy wskaźnik incydentów występował w podgrupach w wieku ponad 70 lat, ze wskaźnikiem masy ciała przekraczającym 30 kg/m² i obwodem pasa powyżej 95 cm w przypadku kobiet i 100 cm w przypadku mężczyzn.

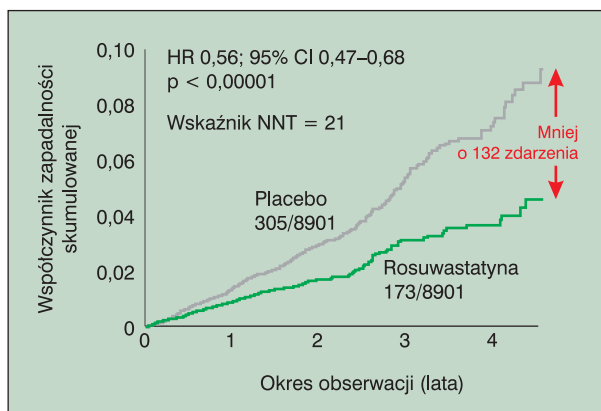
Dane dotyczące efektów działania rosuvastatyny w zakresie wpływu na drugo- i trzeciorzędowe punkty końcowe badania zebrano w tabeli 4 [5].

Wskaźnik incydentów zakrzepowo-zatorowych w grupie przyjmującej placebo oraz leczonej rosuvastatyną nie wykazywał różnic między podgrupami ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl i ponad 100 mg/dl oraz stężeniem cholesterolu frakcji HDL mniej niż 40 mg/dl i ponad 40 mg/dl (w przypadku mężczyzn) oraz poniżej 50 mg/dl i więcej niż 50 mg/dl (w przypadku kobiet). Wskaźnik ten nie różnił się także między osobami ze stężeniem triglicerydów poniżej 150 mg/dl oraz ponad 150 mg/dl [5].

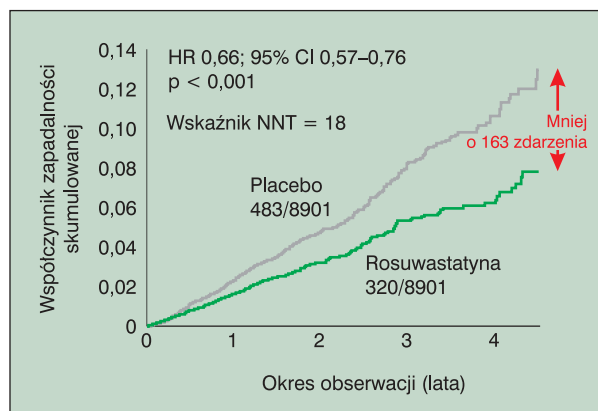
W kolejnych analizach próbowano odnaleźć dodatkowe, korzystne efekty stosowania rosuvastatyny w zakresie wpływu na incydenty zakrzepowo-zatorowe, które byłyby niezależne w stosunku do wcześniej opisywanych korzyści sercowo-naczyniowych. W grupie leczonej rosuvastatyną u 173 osób wystąpił jeden z incydentów: sercowo-naczyniowy — u 141 osób oraz zakrzepowo-zatorowy — u 32 osób. W grupie przyjmującej placebo incydent

Tabela 4. Efekty działania rosuvastatyny w zakresie wpływu na drugo- i trzeciorzędowe punkty końcowe badania [5]

Obserwowany punkt końcowy badania	Liczba punktów końcowych (rosuvastatyna)/ /liczba zdarzeń/ /100 osób/rok	Liczba punktów końcowych (placebo)/ /liczba zdarzeń/ /100 osób/rok	Ryzyko względne	95-proc. przedział ufności	Poziom istotności statystycznej (p)
Incidenty zakrzepowo-zatorowe:					
• wszystkie	34/0,18	60/0,32	0,57	0,37–0,86	0,007
• sprowokowane	15/0,08	29/0,16	0,52	0,28–0,96	0,03
• niesprowokowane	19/0,10	31/0,17	0,61	0,35–1,09	0,09
Zatorowość płucna	17/0,09	22/0,12	0,77	0,41–1,45	0,42
Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych	17/0,09	38/0,20	0,45	0,25–0,79	0,004



Rycina 9. Różnica między grupą leczoną rosuvastatyną i grupą przyjmującą placebo w zakresie występowania incydentów sercowo-naczyniowych lub zakrzepowo-zatorowych [5]; HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NNT (*number needed to treat*) — liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu



Rycina 10. Różnica między grupą leczoną rosuvastatyną i grupą przyjmującą placebo w zakresie występowania złożonego punktu końcowego (incydenty sercowo-naczyniowe i zakrzepowo-zatorowe) wraz ze zgonami [5]; HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NNT (*number needed to treat*) — liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu

dotyczył 305 osób: sercowo-naczyniowy — 249 pacjentów, zaś pierwotny incydent zakrzepowo zatorowy — 56 chorych (ryc. 9) [5].

U 2 osób z grupy leczonej rosuvastatyną wystąpił incydent zakrzepowo-zatorowy po incydencie sercowo-naczyniowym, zaś w grupie przyjmującej placebo — u 4 pacjentów. Najistotniejszy jest fakt, że dla złożonego punktu końcowego pierwszorazowego incydentu sercowo-naczyniowego lub zakrzepowo-zatorowego odnotowano znamienność statystyczną w różnicy wskaźników między grupą leczoną rosuvastatyną i przyjmującą placebo równą 0,93–1,66 na 100 osób na rok (HR: 0,56; 95% CI: 0,47–0,68; p < 0,001), co stanowiło 24-procentową różnicę w porównaniu z obserwacją wyizolowanego punktu końcowego w postaci incydentu sercowo-naczyniowego. Gdy do złożonego punktu końcowego dołączono komponentę zgonu, w grupie leczonej rosuvastatyną ujawniono 320 osób, zaś w grupie przyjmującej placebo — 483 osoby i różnica ta była znamienna statystycznie (HR: 0,66; 95% CI: 0,57–0,76; p < 0,001) (ryc. 10) [5].

PODSUMOWANIE

Badanie JUPITER należy, niewątpliwie, do największych i najbardziej nowatorskich badań „statynowych”. Jego wyniki otwierają ogromne perspektywy dla rosuwastatyny i prawdopodobnie także dla innych przedstawicieli leków z tej grupy. Badanie to, z pewnością, otwiera nową epokę zarówno w terapii statynami, jak i w ogólnych po-

głądach na temat stosowania leczenia hipolipemizującego w prewencji pierwotnej.

Zanim ukazały się wyniki badania JUPITER, w wielu badaniach klinicznych udowodniono skuteczność statyn — zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej (m.in. *West of Scotland Coronary Prevention Study* [WOSCOPS], *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* [AFCAPS/TexCAPS], *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* [ASCOT-LLA], *Scandinavian Simvastatin Survival Study* [4S], *Heart Protection Study* [HPS], *Cholesterol and Recurrent Events* [CARE], *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease* [LIPID], *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* [CARDS]) [6–13]. Wątpliwości dotyczyły natomiast zasadności stosowania statyn w prewencji pierwotnej u osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL. Poza tym nie było wiadomo, czy obniżenie stężenia tej frakcji cholesterolu poniżej 70 mg/dl (dotychczas rekomendowane jedynie w prewencji wtórnej) może przynieść jakiejkolwiek korzyści w prewencji pierwotnej. Twórcy badania JUPITER postanowili znaleźć odpowiedź na te pytania w grupie osób z podwyższonym stężeniem CRP, weryfikując w prospektywnym badaniu wcześniejsze obserwacje wiążące proces zapalny ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Patrząc na wyniki badania JUPITER, trudno orzec, który z efektów działania rosuwastatyny w największym stopniu odpowiada za korzyści, jakie odnieśli pacjenci w grupie aktywnie leczonej statyną. Czy jest to efekt przeciw-

zapalny, czy może hipolipemizujący? Należy pamiętać, że rosuvastatyna siłą swojego działania znacznie przewyższa pozostałe statyny stosowane we wcześniejszych badaniach dotyczących prewencji pierwotnej. Wypada w tym miejscu wspomnieć o *Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden* (ASTEROID), w którym wykazano, że rosuvastatyna nie tylko istotnie zahamowała, ale wręcz cofnęła proces miażdżycowy [14]. Być może, nie można rozdzielić efektu obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL od obniżania stężenia CRP.

Oprócz niewątpliwych korzyści, jakie odnieśli leczeni rosuvastatyną, bardzo ważny jest fakt, że terapia ta była bardzo dobrze tolerowana, także w grupie, w której osiągnięto stężenie cholesterolu frakcji LDL zarówno poniżej 55 mg/dl (połowa pacjentów leczonych rosuvastatyną), jak i mniej niż 44 mg/dl (1/4 chorych leczonych rosuvastatyną). W aspekcie wyników badania JUPITER warto także zwrócić uwagę na fakt, że stężenie cholesterolu frakcji LDL wydaje się nie być zbyt silnym wskaźnikiem ryzyka zawału serca, ponieważ powikłanie to może wystąpić w przypadku znacznie niższych stężeń tej frakcji lipidowej. Wskazuje to na potrzebę oceny szerszego panelu czynników ryzyka choroby wieńcowej, w tym między innymi stężenia hsCRP, szczególnie jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że polska populacja charakteryzuje się wysokimi stężeniami CRP (u co 3. kobiety i u co 4. mężczyzn stężenie CRP > 3 mg/l). Być może zatem, ze względu na znaczne rozpowszechnienie podwyższonych wartości CRP, celowana terapia statynami u tych chorych mogłaby odegrać szczególnie istotną rolę w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych w naszym kraju.

Kolejnym, niezwykle istotnym faktem, jaki zaistniał w badaniu JUPITER, jest wykazanie (po raz pierwszy w przypadku statyny) znaczącej redukcji liczby żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Redukcja ta wydaje się kolejną niezależną korzyścią, jaka może wynikać ze stosowania statyny w prewencji nie tylko pierwotnej, ale także wtórnej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.

Podsumowując, można zaryzykować stwierdzenie, że badanie JUPITER będzie najczęściej dyskutowaną próbą kliniczną w najbliższych kilku-kilkunastu miesiącach, ponieważ wyniki wpływające z tego badania mogą stać się „przełomem” w dotychczasowym spojrzeniu na staty-

ny oraz czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Może się to wkrótce przełożyć na formułowanie nowych wytycznych dotyczących prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego.

Wydaje się, że w szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego trzeba uwzględniać wartości stężeń hsCRP, a wskazania do profilaktycznego leczenia statyną prawdopodobnie powinny zostać poszerzone na populację z podwyższonym stężeniem hsCRP, którego obniżenie będzie jednym z celów terapeutycznych.

PÍSMIENICTWO

1. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1557–1565.
2. Jialal I., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44: 6–11.
3. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
4. Banach M., Filipiak J.K., Opolski K. Aktualny stan wiedzy na temat statyn. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2008: 35.
5. Glynn R.J., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp. A randomised trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009 [w druku].
6. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. i wsp. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1301–1307.
7. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. i wsp. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
8. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlof B. i wsp. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 947–954.
9. Pedersen T.R., Olsson A.G., Faergeman O. i wsp. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453–1460.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
11. Plehn J.F., Davis B.R., Sacks F.M. i wsp. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999; 99: 216–223.
12. Hague W., Forder P., Simes J. i wsp. Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study. *Am. Heart J.* 2003; 145: 643–651.
13. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. i wsp. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
14. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. i wsp. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.